

Aus dem Strahleninstitut/-klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. Heinz O e s e r

Grundlagen und erste Ergebnisse der Lungenszintigraphie

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Barbara Bräuer

aus

Mittweida

1960

Aus dem Strahleninstitut/-klinik der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. heinz O e s e r

Grundlagen und erste Ergebnisse der Lungenszintigraphie

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Barbara Bräuer

aus

Mittweida

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Helmut E r n s t

Korreferent: Professor Dr. med. Heinz O e s e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 22. 1. 1968

Grundlagen und erste Ergebnisse der Lungenszintigraphie

D i s p o s i t i o n

1. Einleitung und Problemstellung

2. Grundlagen und Entwicklung der Lungenszintigraphie

2.1. Allgemeine Gesichtspunkte zur Szintigraphie

2.2. Übersicht zur Entwicklung der Lungenszintigraphie

2.3. Herstellung der ^{131}J Humanalbumin-Makroaggregate definierter Größenordnung

2.4. Prüfung auf Sterilität und Teilchengröße

2.5. Anwendung der ^{131}J Humanalbumin-Makroaggregate

3. Ergebnisse

3.1. Eigenschaften und Verteilung der ^{131}J Humanalbumin- Makroaggregate im Tierkörper in Abhängigkeit von der Partikelgröße

3.2. Szintigraphische Lungendarstellung beim Tier

3.3. Szintigraphische Lungendarstellung beim Menschen

3.4. Biologische Halbwertszeit der ^{131}J Humanalbumin- Makroaggregate beim Menschen

3.5. Szintigraphische Darstellung der Lunge bei Patienten mit Bronchuscarcinom

4. Diskussion

4.1. Experimenteller Teil

4.2. Klinisch-diagnostischer Teil

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Wenngleich in der Behandlung von intrathorakalen Tumoren erhebliche Fortschritte erzielt wurden, ist die Prognose des Bronchuscarcinoms weiterhin infaust. Darüberhinaus hat nach statistischen Erhebungen der World Health Organization das Bronchuscarcinom in den letzten Jahren um 5 - 7% an Häufigkeit zugenommen. Als Ursachen für die begrenzten Therapie-Erfolge sind die lange Symptombefreiheit, die oft frühe Metastasierung und der gelegentlich unzureichende Einsatz der diagnostischen Möglichkeiten anzusehen. Die in den letzten Jahren erzielten operativen Fortschritte können ihren Niederschlag in Erfolgsstatistiken erst finden, wenn sich der Operationstermin durch Früherkennung vorverlegen läßt. Es gilt, bei den oft sehr unspezifischen Leitsymptomen alle diagnostischen Maßnahmen sinnvoll einzusetzen:

Die klassischen Methoden der Lungenuntersuchung durch Perkussion und Auskultation versagen in der Tumor-Diagnostik fast immer. Schirmbild- und Röntgenübersichtsaufnahme sind von primärer Bedeutung. Wichtige Ergänzungen geben die seitliche Aufnahme und die rotierende Durchleuchtung. Weitere Informationen (Bronchusstenosen oder -abbrüche, Tumorausdehnung, Einschmelzungen, Abgrenzung anliegender Organe) vermittelt die Tomographie. Weniger häufig als in früheren Jahren wird die Bronchographie durchgeführt.

Es hat sich jedoch als zweckmäßig erwiesen, die Bronchoskopie in einer Sitzung mit nachfolgender gezielter Bronchographie durchzuführen. Im Bereich des zentralen Bronchialbaums gelingt es damit meist, die anatomischen Verhältnisse zu klären und zugleich Material zur cytologischen und histologischen Untersuchung zu gewinnen.

Von Interesse ist die angiographische Darstellung der Arteriae bronchiales. Ihre Bedeutung erklärt sich aus dem Nebeneinanderbestehen der beiden Lungenkreisläufe: Des funktionellen Pulmonalissystems und des nutritiven Bronchialissystems. Untersuchungen von SCHÖBER (35) zeigen, daß z.B. bei der Tuberkulose die Bronchialarterien ein Gefäßnetz um den Herd bilden, während beim Bronchuscarcinom die Gefäße ein dichtes Netz innerhalb des Tumorgewebes bilden.

Die Pulmonalisangiographie läßt dagegen meist keine Füllungsabbrüche oder Gefäßverdrängungen im Tumorgebiet erkennen.

Die Röntgenaufnahme vermittelt uns zwar ein Bild des Luftgehalts der Lunge, ohne jedoch Aufschluß über die tatsächlichen funktionellen Ventilationsgrößen zu geben. Diese Daten werden mit der Spirometrie erfaßt. In Kombination mit der arteriellen Blutgasanalyse ermöglichen

diese Untersuchungen eine exakte Aussage über die Lungenventilationsgrößen.

Schließlich sei noch die Mediastinoskopie erwähnt, mit der häufig die Frage nach der Resektionsfähigkeit und dem histologischen Typ des Tumors geklärt werden kann.

Die Erfassung des Tumors geschieht im Hinblick auf die Dauer des Verlaufs der Tumorkrankheit (Wachstumsbeginn des Tumors bis zum Tod des Patienten) sehr spät. Die Diagnose im Röntgenbild ist frühestens bei einem Durchmesser von 1 cm möglich, sie erfolgt aus obengenannten Gründen zumeist erst später. Alle genannten Untersuchungsmethoden, mit Ausnahme der Lungendurchleuchtung (Zwerchfellbeweglichkeit) und der Spirometrie und Atemgasanalyse, dienen der bildmäßigen Erfassung des pathologischen Substrats. Sie sind darüberhinaus teilweise den Patienten belastende Methoden (Bronchoskopie, Mediastinoskopie) und nicht zu einer Früherfassung geeignet. Es ist deshalb das Ziel, mittels funktioneller Diagnostik, die in ihrer Durchführung einfach sein soll, das diagnostische Rüstzeug zu verbessern. Mit der Methode der Lungenszintigraphie ist hier ein wertvoller Fortschritt erzielt worden.

Problemstellung

Seit einigen Jahren werden künstliche radioaktive Isotope in der klinischen Diagnostik mit gutem Erfolg angewendet. Dabei sind die szintigraphischen Lokalisationsverfahren von besonderer Bedeutung. Sie wurden für verschiedene Organe bereits entwickelt und neuerdings auch für die Diagnostik von Lungenerkrankungen erprobt.

Die szintigraphische Darstellung der Lunge gelingt nach intravenöser Injektion von Partikeln, die Gammastrahlen einer Energie von $0,1 - 0,4$ MeV emittieren und eine Teilchengröße von mindestens 20μ besitzen. Die radioaktiv markierten Partikel definierter Größe werden beim Passieren des Lungenkreislaufs in den Lungenkapillaren festgehalten und können durch geeignete Strahlungsmeßgeräte gemessen werden. Man erhält eine zweidimensionale Darstellung der Aktivitätsverteilung in der Lunge, aus der man Rückschlüsse auf Veränderungen der Lungendurchblutung ziehen kann.

Ziel dieser Arbeit war es, methodische Grundlagen zu erarbeiten und den Wert der Lungenszintigraphie besonders im Hinblick auf die Diagnostik des Bronchuscarcinoms zu prüfen. Bei einer größeren Anzahl von Patienten mit Bronchuscarcinomen konnten erstmals mit Hilfe der Lungenszintigraphie regelmäßig Änderungen der kapillaren

Durchblutung des befallenen Lungenlappens oder einer ganzen Lunge nachgewiesen werden.

2. Grundlagen und Entwicklung der Lungenszintigraphie

2.1. Allgemeine Gesichtspunkte zur Szintigraphie

Auf eine einfache, den Patienten nicht belastende Weise gelingt es, mit Hilfe der Szintigraphie die Verteilung von γ - oder extrem harten β -Strahlern im Körper festzustellen.

Die Verteilung der Strahler hängt von ihrer chemischen Natur oder von der chemischen Natur der den Strahler enthaltenden Verbindung sowie von der Affinität dieser Verbindung zu den verschiedenen Geweben ab. Außerdem können mechanische und elektrostatische Eigenschaften der strahlenden Substanz die Verteilung in den verschiedenen Geweben beeinflussen.

Die in einem Organ angereicherten radioaktiven Substanzen verteilen sich darin im Normalfall nahezu homogen, während in Parenchymdefekten keine Aktivität angereichert wird. Sie stellen sich als sogenannte 'kalte Bezirke' dar. Es gelingt dadurch häufig, Strukturveränderungen parenchymatöser Organe frühzeitig zu erkennen.

Im Folgenden soll das technisch-apparative Prinzip kurz beschrieben werden:

Mit Hilfe der Szintigraphie wird die Aktivitätsverteilung im Körper eines Patienten, dem eine geeignete radioaktive Substanz appliziert worden ist, gemessen und in Form eines intensitätsproportionalen Flächenbildes aufgezeichnet. Dazu dient als Detektor ein Szintillationskristall aus Thallium-aktiviertem Natrium-Jod, verbunden mit einem Photoverstärker, dessen Impulse in einem Impulsdichtemesser entweder zeitlich integriert oder als Einzelimpulse registriert werden.

Synchron zu einer mäanderförmigen Bewegung des Detektors (Abtastung-Scanning) über dem Patienten läuft ein Registriersystem, das auf Registrierpapier verschiedenfarbige Striche - je nach Impulsdichte - ausdrückt. Die Farbszintigraphie erleichtert durch unterschiedliche Farbgebung für verschiedene Impulsdichten eine quantitative Auswertung des Szintigramms (9, 27).

Die hier vorgelegten Untersuchungen wurden mit dem Magna-Scanner der Firma Picker mit einem 3 x 2 Zoll Natrium-Jod-Kristall und einem 19-Loch-Feinfocus-Kollimator durchgeführt. Die Abtastgeschwindigkeit betrug 40 - 60 cm/min., der Zeilenabstand 0,7 cm bei einer Zeitkonstanten von 0,3 sec.

2.2. Übersicht zur Entwicklung der Lungenszintigraphie

Die Anwendung radioaktiver Isotope zur Palliativbehandlung geeigneter Fälle von Bronchuscarcinomen wurde vor einigen Jahren bereits erprobt. Verwendung fand in der Regel ^{198}Au -Sol, das meist transbronchial in den Tumor injiziert wurde.

MÜLLER und ROSSIER (26) veränderten 1947 die Applikationsart und gelangten so zu einem verbesserten Verfahren. Sie adsorbierten das ^{198}Au an Aktivkohle mit einer Teilchengröße von 30 - 50 μ . Da bei intravenöser Injektion die Teilchen dieser Suspension die Lungenkapillaren nicht passieren können und dort festgehalten werden, kommt der Größe der Partikel eine besondere Bedeutung zu. Es entstehen diffuse Mikroembolien in den Lungenkapillaren, womit eine Anreicherung der radioaktiven Substanz erreicht wird.

Nach Katheterisierung der Arteria pulmonalis kann die Suspension in einen Lungenlappen bzw. in ein -segment appliziert werden, hierdurch erreicht man eine selektive Bestrahlung. Diese Methode wurde später von POCHIN (29) nachgearbeitet und voll bestätigt.

Im Hinblick auf eine erhoffte klinische Bedeutung dieses therapeutischen Verfahrens führten ERNST et al. (8, 13, 14, 15)

weitere tiereperimentelle Untersuchungen durch und prüften außerdem ihre Anwendbarkeit für diagnostische Zwecke. Da es ihnen gelang, das inkorporierte radioaktive Material szintigraphisch einwandfrei zu lokalisieren, wurde die Brauchbarkeit zur Diagnose von Gefäßverschlüssen zunächst experimentell geprüft (13).

Obwohl die Kohleadsorbate ausgezeichnete szintigraphische Lungendarstellungen lieferten, strebten die Autoren an, Aktivkohle durch einen anderen Träger der Radioaktivität zu ersetzen, da die injizierte Aktivkohle nicht im Organismus abgebaut werden kann, sondern lediglich in die Lymphknoten abtransportiert wird. Sie führten daher ihre Untersuchungen mit Stärkekörnern als Trägermaterial fort und ersetzten so inertes anorganisches Material durch abbaubares organisches Trägermaterial (1).

Später stellten HALPERN und BIOZZI ^{131}J -denaturierte Humanalbuminaggregate mit einem Partikeldurchmesser von 10 - 20 μ her, um damit die RES - Funktion der Leber zu prüfen (4, 17).

Von TAPLIN (39) wurde diese Methode übernommen, und es gelang ihm, Eiweißpartikel herzustellen, die die Lungenkapillaren nicht passieren können.

Erwähnt sei noch, daß PO und HAYNIE (20, 21, 28)
 ^{203}Hg markierte Keramikpartikel prüften.

Da die Methode von TAPLIN für die eigenen Arbeiten
am aussichtsreichsten erschien, wurden in Anlehnung
an seine Versuche ^{131}I Humanalbumin-Makroaggregate
hergestellt und erprobt.

2.3. Herstellung der ^{131}J Humanalbumin-Makroaggregate definierter Größenordnung

Die Methodik umfaßt:

Die Herstellung

Die Prüfung dieser Suspension auf: Sterilität

Größe

Die Anwendung im Tierversuch:

Szintigraphie

Messung der Organverteilung

Zur Herstellung der Partikel fand eine ca. 0,5 - 0,8%ige ^{131}J Humanalbuminlösung (Risa-Hoechst) mit relativ hoher spezifischer Aktivität (0,1 mc/mg Albumin) Verwendung. Diese Lösung wurde auf einen pH-Wert von 5,5 durch Zusatz von 0,04 n HCL eingestellt.

Es war erforderlich, Humanalbuminlösungen einer Konzentration von 0,5 - 1% zu verwenden, da sonst aus nicht geklärten Gründen Schwierigkeiten bei der Herstellung von Partikeln geeigneter Größe auftraten.

Weil für die Szintigraphie nicht die Substanzmenge, sondern die spezifische Aktivität entscheidend ist, erwies es sich als zweckmäßig, Humanalbumin möglichst hoher spezifischer Aktivität einzusetzen. Außerdem bot sich dadurch der Vorteil, daß auch bei Abfall der Aktivität (^{131}J Halbwertszeit = HWZ 8,05 d) z.B. nach 14 Tagen noch

eine zur Lungendarstellung ausreichende Aktivitätsmenge, deren Gehalt an Albumin relativ niedrig ist, zur Verfügung stand.

Nach pH-Wert-Einstellung war eine erneute Sterilisation dieser Lösung notwendig. Dies geschah am zweckmäßigsten mittels Druckfiltration durch eine Seitz-EKS II-Schicht. Es war vorteilhaft, das Filter vorher mit einer 1%igen inaktiven Humanalbuminlösung zu spülen, um einen größeren Verlust an Aktivität im Filter zu vermeiden. Ca. 5 ml der steril filtrierte Lösung - in 10 ml Multivialflaschen steril abgefüllt - wurden in einem Wasserbad von 75°C bei einer Frequenz von 100 / min. 20 min. kontinuierlich geschüttelt, um das Eiweiß zu koagulieren.

In einigen Ansätzen präparierten wir nach den Daten von WAGNER et al. (41) die Lösung bei 100°C, 5 min. mit einer Frequenz von 100 / min. Eine vergleichende Prüfung beider Substanzen erfolgte anschließend.

2.4. Prüfung auf Sterilität und Teilchengröße

Im Anschluß an die Präparation war die Prüfung der aufbereiteten Substanz auf Sterilität und die Kontrolle der Partikelgröße notwendig.

I. Sterilitätsprüfung:

Zur Sterilitätsprüfung wurden folgende aerobe und anaerobe Nährböden beimpft:

Blutagar

Glukose-Bouillon

Pferde-Bouillon-Schrägagar

Sabourant-Pepton-Maltose-Agar

Thioglykolat-Agar

Veillon-Agar

Die Bebrütung der beimpften Nährböden bei 37°C dauerte 10 Tage.

II. Partikelgröße:

Mittels Differentialfiltration erfolgte die Prüfung der Partikelgröße. Dazu dienten Keramikfritten (Schott u. Gen.) verschiedener Porengröße von 10 - 200 μ Durchmesser. Um Aktivitätsverluste im Filter zu vermeiden, mußten diese Fritten zuvor mit 1%iger Humanalbuminlösung durchgespült und anschließend die 1:50 verdünnten Originallösungen

stufenweise filtriert werden.

Von jedem gewonnenen Filtrat wurde eine konstante Menge im Bohrlochkristall gemessen und die gemessenen Aktivitäten in Prozent der Standardlösung angegeben.

Die Aufbewahrung der fertigen Suspension erfolgte im Kühlschrank bei 5°C, sie war ca. 14 Tage verwendbar.

2.5. Anwendung der ^{131}J Humanalbumin-Makroaggregate

Nach diesen vorbereiteten Untersuchungen gaben Tierversuche Aufschluß über Eignung der gewonnenen Partikel zur Lungenszintigraphie.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen in Pentobarbitalnarkose. Sofort nach Injektion von 100 - 150 μC ^{131}J -Makroaggregaten in eine Ohrvene begann die szintigraphische Untersuchung.

Im Anschluß an die szintigraphische Registrierung der Aktivitätsverteilung wurde das Tier getötet, verschiedene Organe zur Aktivitätsbestimmung entnommen und Äquivalente im Bohrlochkristall gemessen.

Die prozentuale Verteilung der Radioaktivität gab Informationen über die Pharmakokinetik.

3. Ergebnisse

3.1. Eigenschaften und Verteilung der ^{131}J Humanalbumin-Makroaggregate im Tierkörper in Abhängigkeit von der Partikelgröße

Zur komplikationslosen Anwendung für diagnostische Zwecke muß die Substanz folgende Eigenschaften haben:

I. Geeignete Teilchengröße

Die Größe der Partikel darf $20\ \mu$ nicht wesentlich unter- und $150\ \mu$ nicht überschreiten, um ein Abströmen aus dem kleinen Kreislauf mit nachfolgender Anreicherung in der Leber bzw. Embolien größerer Gefäße zu vermeiden.

II. Die Partikel sollen möglichst vom Organismus abgebaut werden können.

III. Die biologische Halbwertszeit darf nicht zu lang sein.

IV. Die γ -Strahlung des Radioisotops muß gut meßbar sein, seine physikalische Halbwertszeit darf nicht zu kurz sein.

V. Die Suspension muß sterilisierbar sein.

VI. Der Gehalt an Eiweißträgersubstanz soll niedrig

gehalten werden.

VII. Die Substanz darf keine allergischen oder toxischen Reaktionen erzeugen.

Nach Aufbereitung der Substanz wurde die Partikelgröße mittels Differentialfiltration, wie auf Seite 15 berichtet, bestimmt. Dabei sind die Größenverhältnisse der Partikel unter verschiedenen Versuchsbedingungen geprüft worden. Die Tabelle 1 zeigt die Größe der Partikel in Abhängigkeit von der Aufbereitungstemperatur.

Tabelle: 1

Größenverteilung der Partikel in Abhängigkeit von der Aufbereitungstemperatur.

Konzentration der Ausgangslösung: 0,52%

Porengröße der Fritte	Aktivität im Filtrat in % der Gesamtaktivität	
	bei 75°C/20 min.	bei 100°C/5 min.
G ₀ 150 - 200 μ	0,3	2,4
G ₁ 90 - 150 μ	9,1	4,0
G ₂ 40 - 90 μ	4,9	2,6
G ₃ 15 - 40 μ	50,0	16,1
G ₄ 3 - 15 μ	28,9	69,2
	93,2%	94,3%

Erfahrungsgemäß liegt der Fehler bei radiochemischen Wiederfindungsversuchen um $\pm 5\%$ v. H.

3.2. Szintigraphische Lungendarstellung beim Tier

Die Tabelle 1 veranschaulicht die Größenverteilung der Partikel. Da zur Lungenszintigraphie Teilchen von mindestens 20μ Durchmesser benötigt werden, war nach diesen Ergebnissen zu erwarten, daß bei intravenöser Injektion der Suspension im Tierversuch keine ausreichende Fixation der Partikel in der Lunge mit der bei 100°C aufbereiteten Substanz gelingt.

Dies bestätigt das szintigraphische Bild. Die sofort nach der Injektion aufgezeichneten Szintigramme demonstrieren die Abhängigkeit der Lokalisation der maximalen Partikelfixation von der Aufbereitungstemperatur und der Schütteldauer.

Bei einer Temperatur von $75^{\circ}\text{C}/20$ min. liegen 50% der Teilchen in der optimalen Größenordnung von $15 - 50\mu$ Durchmesser. Entsprechend liegt das Aktivitätsmaximum über der Lunge, so daß eine gute szintigraphische Darstellung dieses Organs (Abb. 1) gelingt.

Dagegen liegen die Teilchengrößen bei der Aufbereitungstemperatur $100^{\circ}\text{C}/5$ min. zu 69,2% zwischen $3 - 15\mu$ Durchmesser und nur zu 16,1% zwischen $15 - 40\mu$ Durchmesser, hiermit war keine verwertbare szintigraphische Lungendarstellung möglich. Dementsprechend befindet sich die Hauptmenge der injizierten Substanz in der Leber.



Abb. 1: Szintigraphische Darstellung der Lunge beim Kaninchen nach Injektion von $150 \mu\text{c}$ ^{131}I Humanalbumin-Makroaggregaten.

Die anschließend durchgeführten vergleichenden Aktivitätsmessungen der homogenisierten Organe sicherten diese Ergebnisse. Die Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Aktivität pro Gramm Organfrischgewicht in Abhängigkeit von der Koagulationstemperatur und der Zeit bei gleichen physikalischen Daten der Ausgangslösung.

Tabelle: 2

Drei Stunden nach intravenöser Injektion von 1 ml = $150 \mu\text{C } ^{131}\text{J}$ Humanalbumin-Makroaggregate beim Kaninchen wurde das Tier getötet, die Organe homogenisiert und die Aktivität in den einzelnen Organen bestimmt.

Gewebe Organ	Aktivität in % pro g Organfrischgewicht bei	
	75°C/20 min.	100°C/5 min.
Lunge	1,59	0,65
Leber	0,212	0,27
Niere	0,009	0,05
Blut	9,2	7,0

Nach diesen Ergebnissen über die Verteilung der Partikel unterschiedlicher Größenordnung als Folge verschiedener Aufbereitungstemperaturen wurde für die szintigraphische Untersuchung beim Menschen nur noch die bei 75°C/20 min.

aufbereitete Substanz verwendet.

Die Sterilitätskontrollen der Suspension sind bereits auf Seite 15 beschrieben. Nach 10 Tagen waren weder aerobe noch anaerobe Keime angegangen.

3.3. Szintigraphische Lungendarstellung beim Menschen

Im Anschluß an diese experimentellen Vorarbeiten begannen szintigraphische Untersuchungen zunächst an ca. 50 Patienten mit teils normalen, teils pathologischen Lungenbefunden.

Zur Darstellung der Lunge liegt die erforderliche Dosis bei 200 - 250 μC ^{131}J , diese Aktivität ist gebunden an ca. 5 - 10 mg Albumin.

Die physikalische Halbwertszeit von ^{131}J beträgt 8,05 Tage. Beim radioaktiven Zerfall von ^{131}J werden β -Quanten einer maximalen Energie von 0,61 bzw. 0,81 MeV und γ -Quanten mit Energien von 0,36 bzw. 0,6 - 0,72 MeV emittiert. Durch entsprechende Einstellung des Impulshöhenanalysators wurden bei der Szintigraphie ausschließlich die Quanten des 0,36 MeV - Peaks registriert.

Da die Avidität der Schilddrüse zum Jodid besonders groß ist, reichern sich freie Jodionen dort an. Um eine unnötige Strahlenbelastung dieses Organs durch die Akkumulation von radioaktivem Jod zu vermeiden, empfiehlt es sich, obwohl die angereicherten Aktivitätsmengen niedrig sind, bei Patientenuntersuchungen am vorhergehenden Tage zum Blockieren der Radiojodaufnahme die Schilddrüse z.B. mit Lugolscher Lösung zu sättigen.

Nach Injektion der ^{131}J Eiweißpartikel kommt es zu einer vorübergehenden Mikroembolisierung von Kapillaren, die nach enzymatischer Spaltung und Dejodierung der ^{131}J Eiweißpartikel wieder aufgehoben wird. Die gleichzeitige Messung der Aktivität über Lunge und Leber zeigt, daß die gespaltenen Makroteilchen in den großen Kreislauf gelangen und zum Teil von dem RES der Leber phagozytiert werden.

Um eine gute Durchmischung der Substanz mit dem strömenden Blut zu gewährleisten, erfolgte die intravenöse Injektion langsam. Allergische Reaktionen oder Nebenerscheinungen traten in keinem Falle auf.

Sofort nach der Injektion der Suspension konnte mit dem Szintigramm begonnen werden. Die Untersuchung des Patienten geschah in Rückenlage, wobei im Laufe von 45 Minuten vom Supraclavikulargebiet bis zum Rippenbogen der Thorax zeilenförmig abgetastet wurde.

Die Abb. 2 zeigt das szintigraphische Bild einer normalen Lunge.

Abhängig von Lungengrenzen und Thoraxform bestehen gewisse Variationen.

Da nach intravenöser Injektion in die Cubitalvene die

radioaktiven Partikel im rechten Ventrikel mit dem Blut kräftig durchmischt werden, ermöglicht die Verteilungsmessung der Radioaktivität eine semiquantitative Aussage über das Maß der funktionellen Lungendurchblutung.

Bei normalen Durchblutungsverhältnissen in dem Lungenkreislauf werden die Partikel nahezu homogen über beide Lungenseiten verteilt.

Das Photo- und Farbszintigramm zeigt als 'Positivbild' die Lunge, während Herz und Mediastinum als 'Negativbild' dargestellt werden.

Die Gebiete stärkster Schwärzung entsprechen dem größten Lungendurchmesser. Im Vergleich zum Röntgenbild sind Zwerchfellbegrenzung, Lungenspitzen und herznahe Anteile unscharf abgebildet. Die Untersuchungsdauer von ca. 45 Minuten erklärt diese Unschärfe der Randkonturen durch die Zwerchfellbewegungen bei In- und Expiration einerseits und durch die Herzkontraktionen andererseits.

Die bei der Szintigraphie parallellaufende, jedoch jeweils unterschiedlich starke Darstellung der Leber ist abhängig von der Anzahl der Partikel mit einem Durchmesser von $< 5\mu$, da diese die Lungenkapillaren passieren und in den v. Kupfferschen Sternzellen phagozytiert werden.

Abb. 2: Normales Lungenzintigramm beim Menschen.
Gleichmäßige Aktivitätsverteilung der ¹³¹I
Humanalbumin-Makroaggregate über beide
Lungenseiten.

3.4. Biologische Halbwertszeit der ^{131}J Humanalbumin-Makroaggregate beim Menschen

Zur Bestimmung der biologischen Halbwertszeit wurden Radioaktivitätsmessungen der verschiedenen Organe (Lunge, Leber, Niere) bis zum 13. Tage nach Injektion vorgenommen. Diese Untersuchungen ergaben, daß bereits 24 Stunden nach Injektion ca. 90% der injizierten Aktivität aus der Lunge verschwunden ist (Abb. 3).

Die halblogarithmische Darstellung der Abbaurate, gemessen über den einzelnen Organen beim Menschen, zeigt einen Zweiphasenabfall der Impulsrate, zusammengesetzt aus einer schnellen Komponente von ca. 10 Stunden und einer langsamen Komponente von ca. 8 Tagen. Die Messungen zeigen, daß nach etwa 8 Tagen die physikalische und biologische Halbwertszeit nahezu parallel verlaufen.

Die biologische Halbwertszeit wurde von verschiedenen Autoren untersucht und mit unterschiedlichen Ergebnissen in der Literatur angegeben (siehe Diskussion).

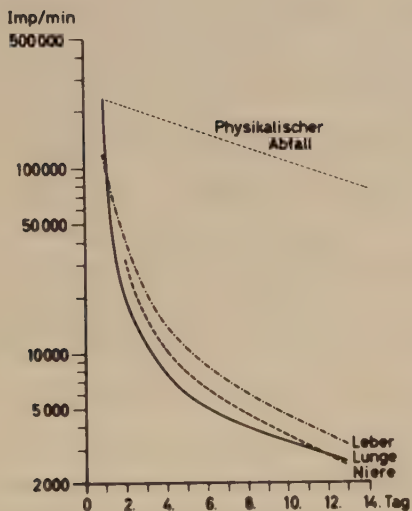


Abb. 3: Graphische Darstellung der biologischen Halbwertszeit der ^{131}I Humanalbumin-Makroaggregate beim Menschen.

3.5. Szintigraphische Darstellung der Lunge bei Patienten mit Bronchuscarcinom

Die Untersuchungen umfaßten 30 Fälle mit zum Teil histologisch gesicherten Bronchuscarcinomen. Von diesen boten 27 die Zeichen erheblich gestörter pulmonaler Durchblutung. In drei Fällen konnten keine sicheren Hinweise für Zirkulationsstörungen gefunden werden.

Selbst kleinste Tumore ließen im Szintigramm eine Minderung der Durchblutung der erkrankten Seite erkennen, die aufgrund des Tumorbefundes nicht erwartet werden konnte (Abb. 4). Rein röntgenologisch fand sich hier kein Anhalt für eine bestehende Minderdurchblutung der erkrankten Lungenpartie. Auch die Pulmonalisangiographie vermochte keinen eindeutigen Hinweis auf eine Durchblutungsminde- rung zu geben. Weiterhin erscheint dabei der Luftgehalt der Lunge ebenfalls völlig normal, ohne Zeichen von Dys- oder Atelektasen. Das Röntgenbild gibt auch keine Auskunft darüber, ob der vom Tumor befallene Lungenlappen noch aktiv an der Ventilation beteiligt ist oder nicht.

Fälle mit Dyselektase eines Lungensegments bieten im Szintigramm meist einen fehlenden oder verminderten Aktivitätsnachweis des befallenen Lungenlappens, der sich auf die gesamte Lungen- seite ausdehnt (Abb. 5). Besteht bereits röntgenologisch eine Teilatelektase des Lungenlappens, so kommt es zum Aktivitätsausfall in der gesamten

Lungenseite (Abb. 6).

Interessant erscheint dabei der Vergleich der Durchblutungs-minderung in der vom Tumor befallenen Lunge im Verhältnis zur Durchblutung der Restlunge nach Lobektomie. Wie aus den Abbildungen 4 b / d ersichtlich, entspricht die Durchblutungs-minderung, selbst bei einem relativ kleinen Tumor, wie das Röntgenbild bestätigt, schon nahezu den Ausfall nach Lobektomie.



4 b: Im Bereich der gesamten linken Lunge geringere Aktivitätsanreicherung als rechts.

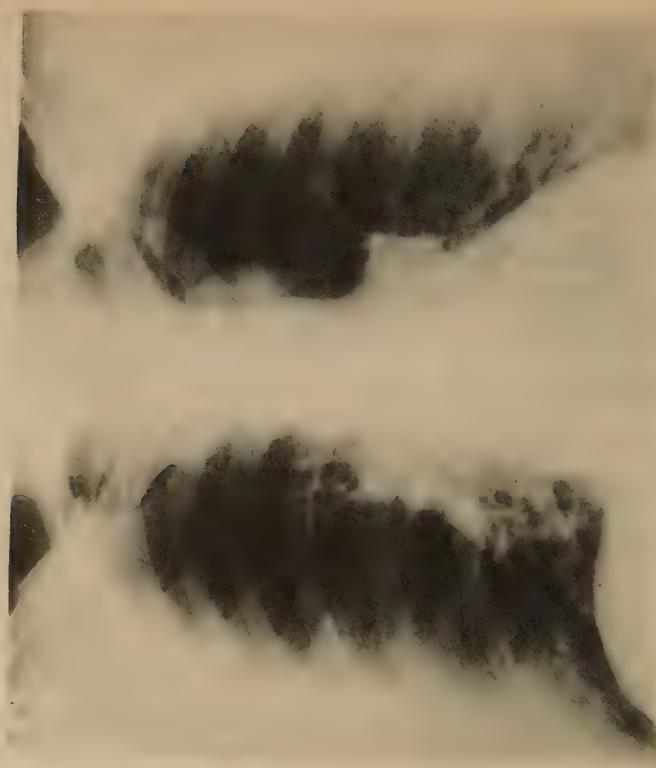


Abb. 4 a: Ovaler, etwa walnußgroßer gut abgesetzter Verdichtungsbezirk im linken dorsalen Oberlappen.

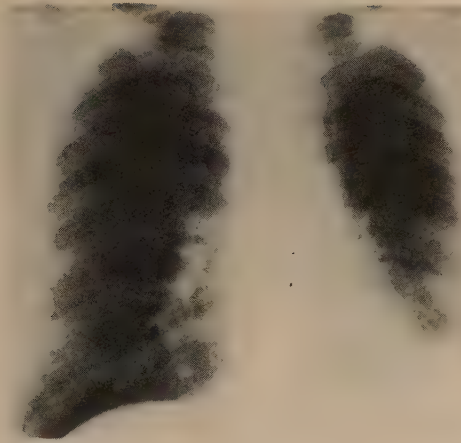


Abb. 4 c: Röntgen-Kontrolle nach Lobektomie.

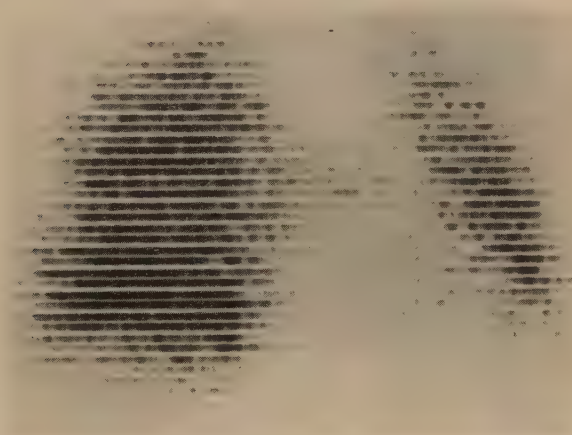


Abb. 4 d: Szintigraphischer Befund nach Lobektomie.

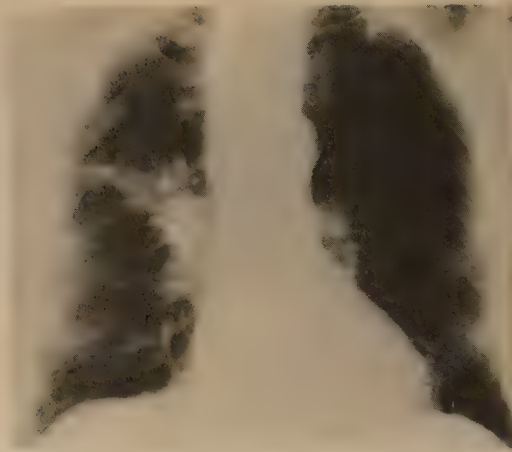


Abb. 5 a: Zentraler hühnereigroßer Tumor im rechten Oberlappen mit partieller Oberlappen-Dystelektase.

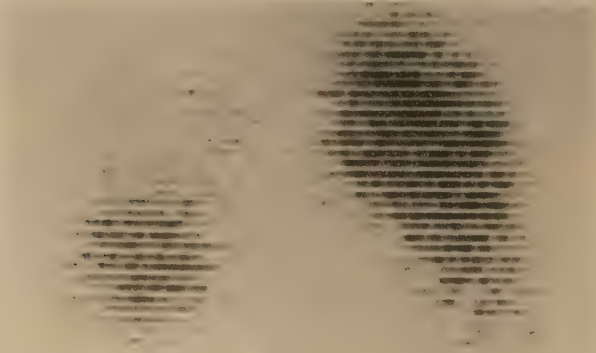


Abb. 5 b: Im rechten Oberlappen fast fehlende, im rechten Unterlappen stark verminderte Aktivitätsanreicherung.

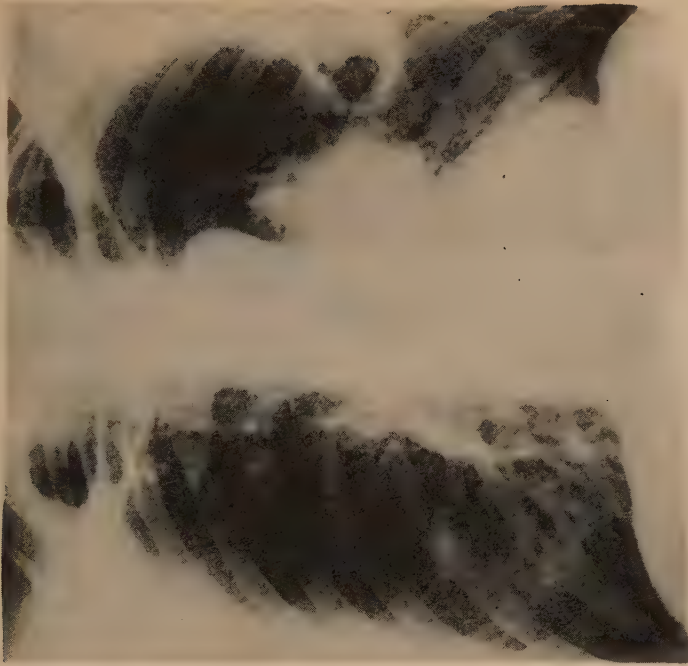


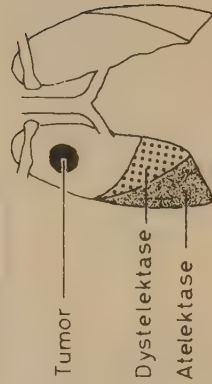
Abb. 6 b: Fehlende Aktivitätsanreicherung im Bereich der gesamten linken Lunge.

Abb. 6 a:

Flaumengroße Einschmelzungshöhle mit breitem Verdichtungsraum
Bereich des linken apikalen Unterlappensegments. Starke metastatische Hilusverdichtung.

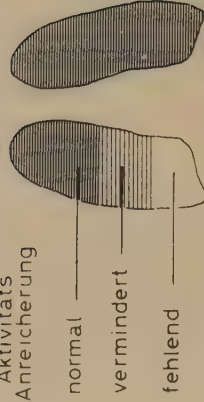
Schematische Darstellungen der Befunde

Es bedeutet:

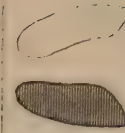
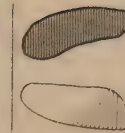
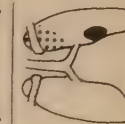


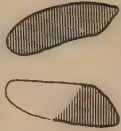
Röntgenbild

Aktivitäts
Anreicherung

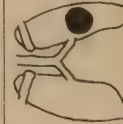


Szintigramm

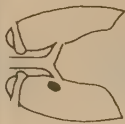
<u>Histologie</u>	<u>Röntgenbefund</u>	<u>Röntgenbild</u>	<u>Spintigraphischer Befund</u>	<u>Spintigramm</u>
Pat. Neu. 68 J. weibl.	Knolliger zentraler Tumor im re. OL.		Im Bereich des re. OL geringere A.-anr.	
Pat. Ho. 52 J. männl. Kleinzelliges Bronchus-Car- zinom	Zentraler hühnerel- großer Tumor im li. OL mit dichtem Hilus, kleiner Erguß.		Im Bereich der li. Lunge keine A.-anr.	
Pat. Schö. 50 J. männl.	Polyzyklisch dichter Hilus re. mit Mediasti- nalverbreiterung.		Im re. OL- bereich feh- lende A.-anr., im re. UL- bereich verminderte A.-anr.	
Pat. G8. 60 J. männl.	Faustgroßer Tumor im re. dorsalen OLS.		Im re. OL- bereich feh- lende A.-anr., im re. UL- bereich verminderte A.-anr.	
Pat. Wy. 67 J. männl. Schlecht diff. solides Carci- nom	Hühnereigroßer zentra- ler Tumor li., Dystelektta- se des ventralen OLS.		Keine A.-anr. im Bereich der li. Lunge.	

<u>Histologie</u>	<u>Röntgenbefund</u>	<u>Röntgenbild</u>	<u>Szintigraphischer Befund</u>	<u>Szintigramm</u>
Pat. Hau. 75 J. männl. undiff. Platten- epithel-Carzi- nom	Walnußgroßer zentraler Tumor im li. OL, Dyste- lektase von OL + UL.		Im li. OL- Bereich nur sehr geringe A.-anr., in der gesamten li. Lunge stark verminderte A.-anr.	
Pat. Ma. 72 J. männl.	Hühnereigroßer zentraler Tumor des re. OL, Ate- lektase des apikalen und dorsalen OLS, Dystelekta- se des ventralen OLS.		Im Bereich des re. OL A.- anr. aufgehoben, im UL- Bereich normale A.-anr.	
Pat. Jö. 64 J. männl. entdiff. Platten- epithel-Carzi- nom	Apfelgroßer Tumor re. zentral im Mittellap- pen, schloß, Mittellappensyndrom und mediastinale Lymphome.		Im Bereich der gesamten re. Lunge verminderte A.- anr., insbesondere im OL.	
Pat. Br. 65 J. männl. schlecht diff. Plattenepithel- Carzinom	Zentraler Tumor im li. OL mit partieller OL- atelektase.		Li. OL- Bereich keine - li. UL- Bereich verminderte A.-anr.	
Pat. Schr. 63 J. männl. mäßig diff. Plattenepithel- Carzinom	Pflaumengroßer zentraler Tumor im li. OL mit OL- Dystelektase.		Im Bereich der gesamten li. Lunge fast völlig fehlende A.- anr.	

<u>Histologie</u>	<u>Röntgenbefund</u>	<u>Röntgenbild</u>	<u>Scintigraphischer Befund</u>	<u>Scintigramm</u>
Pat. Pie. 59 J. männl. Adeno- Carzi- nom	Tumor im apicodorsalen OLS li. mit Dystelektase.		Ausfall der A.-anr. im li. OL, verminderte A.-anr im li. UL.	
Pat. Ol. 67 J. männl. Schlecht diff. Plattenepi- thel- Carzinom	Faustgroßer zentraler Tumor im li. OL und Lingualbereich, Dyste- lektase des gesamten OL.		Im Bereich des li. OL keine A.-anr., im li. UL- Bereich verminderte A.-anr.	
Pat. Pe. 57 J. männl. Mäßig diff. Plattenepi- thel- Carzinom	Zentraler Tumor li. UL- Bronchus eingeengt, partielle Dystelektase.		Im Bereich der ganzen li. Lunge geringere A.-anr.	
Pat. So. 62 J. männl.	Zentraler hühnereigroßer Tumor im re. OL mit partieller OL- Dystelekta- se.		Im re. OL keine, im UL- bereich geringe A.- anr.	
Pat. Bu. 50 J. männl. Alveolarzellen- Carzinom	Zentraler Tumor im li. OL, Atelektase des apikalen OLS, Dystelektase des li. O + UL.		Im Bereich der gesamten li. Lunge geringere A.- anr.	

<u>Histologie</u>	<u>Röntgenbefund</u>	<u>Röntgenbild</u>	<u>Szintigraphischer Befund</u>	<u>Szintigramm</u>
Pat. Ja. 76 J. männl. Schlecht diff. Plattenepithel- Carzinom	Zentraler Tumor im li. OL mit Atelektase des anterioren OLS und Dystelektase des gesam- ten OL.		Nur geringe A.-anr. im li. UL.	
Pat. St. 48 J. männl. Entdiff. Platten- epithel-Carzi- nom	Pflaumengroßer Tumor im li. apiko-dorsalen OLS.		Im Bereich der gesamten li. Lunge geringere A.-anr.	
Pat. Sch. 65 J. männl. Schlecht diff. Plattenepithel- Carzinom.	Hühnereigroßer Tumor im re. dorsalen ULS mit dichten Hilli beidseits.		Im Bereich der gesamten re. Lunge geringere A.-anr., besonders im re. UL.	
Pat. Rö. 70 J. männl.	Tumorschattung in der li. OL- spitze (Pancoast)		Im Bereich der gesamten li. Lunge geringere A.-anr.	
Pat. Schei. 62 J. männl.	Fastgroßer Tumor li., zwischen apikalem ULS und dorsalem OLS mit be- ginnender Bronchus ein- engung.		Im Bereich der gesamten li. Lunge geringere A.-anr.	

<u>Histologie</u>	<u>Röntgenbefund</u>	<u>Röntgenbild</u>	<u>Scintigraphischer Befund</u>	<u>Scintigramm</u>
Pat. B. 72 J. männl.	Hühnereigroßer Tumor im li. OL mit Atelekta- se des OL und Dyste- lektase des apikalen ULS.		Geringste A.- anr. im li. UL.	
Pat. KÖ. 56 J. männl.	Periphere pflaumengroße Einschmelzungshöhle mit Verdichtungsseam im li. apikalen ULS. Apfelgroße Hilumetastase, partielle Dystelektase des OL.		Keine A.- anr. in der li. Lunge.	
Pat. Ku. 64 J. männl. Undiff. Platten- epithel- Carci- nom	Faustgroßer zentraler Tumor im li. OL mit OL- atelektase und partieller UL- dystelektase.		Keine A.- anr. in der li. Lunge.	
Pat. Schu. 77 J. männl. Undiff. Klein- selliges Carci- nom	Faustgroßer Tumor im li. Mitteldrüse, zentral, mit Atelektase des UL und Dystelektase des OL.		Nur geringste A.- anr. im li. OL.	
Pat. Gl. 75 J. männl. Gut diff. ver- hornendes Plattenepithel- Carzinom	Hühnereigroßer zentraler Tumor li., Dystelektase der ganzen li. Lunge.		Keine A.- anr. in der li. Lunge.	

<u>Histologie</u>	<u>Röntgenbefund</u>	<u>Röntgenbild</u>	<u>Scintigraphischer Befund</u>	<u>Scintigramm</u>
Pat. Jar. 59 J. männl.	Zentraler walnußgroßer Tumor im re. OL dem Hilus aufsitzend.		Im Bereich des re. OL ge- ringere A.- anr.	
Pat. No. 68 J. männl.	Zentraler pflaumen- großer Tumor re. mit geringer Einengung des re. Zwischenbronchus.		Rechts medial zentral ge- ringere A.- anr.	

Die histologischen Ergebnisse stammen aus dem
 path.-anat. Institut der Freien Universität Berlin
 Direktor: Prof. Dr. W. Mähhoff

4. Diskussion

4.1. Experimenteller Teil

Verschiedene Forschungsgruppen befaßten sich bisher mit den experimentellen Grundlagen und der Anwendung der Szintigraphie bei den Erkrankungen der Lunge.

Insbesondere liegen ausgedehnte Studien über Gefäßverschlüsse der Arteria pulmonalis und deren Äste vor, die den Wert und die Bedeutung dieser Untersuchungsmethode zeigen (7, 13, 32, 33, 34, 42). Auf die Verhältnisse beim Bronchuscarcinom wurde im Rahmen dieser Arbeiten nicht speziell eingegangen. Die hier dokumentierten Fälle mit Bronchuscarcinom zeigten jedoch eine Veränderung der Durchblutung. Nur WAGNER et al. (44) veranlaßte die Beobachtung erheblicher pulmonaler Obstruktion bei 4 Patienten mit Bronchuscarcinom zu klärenden Untersuchungen, auf die später nochmals eingegangen wird.

I. Geeignete Substanzen zur Lungenszintigraphie

Von den einleitend erwähnten Substanzen zur Lungenszintigraphie hat bisher nur das hitzedenaturierte ^{131}J Humanalbumin größere Verbreitung und Bedeutung erlangt und wird in der Diagnostik von Lungenerkrankungen angewandt. Es

bietet im Gegensatz zu Goldkohleadsorbaten den Vorteil, im Körper abgebaut und wieder ausgeschieden zu werden. Inzwischen wird die Substanz kommerziell hergestellt und vertrieben.

Zur Messung der regionalen Durchblutung eines Organs ist jede Substanz geeignet, die in dem entsprechenden Organ angereichert wird.

Die Eliminationsrate der ^{131}J -Makroaggregate wird bestimmt durch die Partikelgröße und die Größe der Lungenkapillaren. Aus anatomischen Gründen ist daher für die Lungendarstellung eine Partikelgröße zwischen 20 - 50 μ Durchmesser notwendig.

Die Normierung der Eiweißpartikel auf eine einheitliche Größenordnung bereitet aber gewisse Schwierigkeiten, eine gewisse Schwankungsbreite der Teilchengröße ist nicht zu vermeiden. Man kann annehmen, daß die Akkumulationsrate der Makroteilchen in der Lunge direkt proportional der Lungendurchblutung ist.

Die Größe der Eiweißpartikel hängt von verschiedenen Faktoren ab:

Hierzu gehören:

α . Koagulationstemperatur und -dauer

β . Schüttelfrequenz

γ . Konzentration der Albuminlösung

Bei einer Aufbereitungstemperatur von 75°C konnte eine günstigere Verteilung der Partikelgrößen erzielt werden. Die Schüttelfrequenz wurde von uns nicht modifiziert. So beobachtete man eine erhebliche Größenzunahme der Partikel bei einer Albuminkonzentration über 1%. Durch Messen der optischen Dichte fanden IIO und WAGNER diese Tatsache ebenfalls bestätigt (23).

Bei Lösungen einer Konzentration von $< 0,5\%$ wurde der Anteil kleiner Partikel mit einem Durchmesser $< 20\mu$ erheblich größer.

Das Ziel, überwiegend Teilchen von 50μ Durchmesser herzustellen, wird durch die auf Seite 13 angegebene Methodik erreicht.

II. Biologische Halbwertszeit

Auffällig sind die verschiedenen Halbwertszeiten, die von den einzelnen Untersuchern gemessen wurden: DWORKIN (7) errechnet die biologische Halbwertszeit beim Hund mit 1,5 - 2 Tage, wobei 60 - 70% des ^{131}J nach 48 Stunden im Urin ausgeschieden wurden und nach 10 - 12 Tagen die Gesamtmenge des injizierten ^{131}J eliminiert ist. Die Ergebnisse von BIOZZI et al. (4) decken sich mit den Resultaten DWORKINS. TAPLIN (38) beobachtete beim Hund eine Halbwertszeit von 1 - 2 Stunden. Messungen des freien und des proteingebundenen Jod 131 beim Hund zeigen, daß

nach 4 Stunden bereits 50% des freien Jods im Blut kreisen. QUINN (32) bestimmte die Halbwertszeit beim Hund mit 2 - 3 Stunden, wobei er erwähnt, daß diese Angaben mit dem Menschen nicht übereinstimmen. WAGNER (42) ermittelt die Halbwertszeit mit 5 - 10 Stunden, wobei 80% des ^{131}J in 48 Stunden mit dem Urin ausgeschieden wurden. Sehr eingehende Studien liegen von FURTH (12) vor. Er spricht von einem multi-exponentiellen Kurvenverlauf beim Menschen. Die schnelle Komponente gibt er mit 0,25 Tagen und die langsame Komponente mit 3,2 - 4 Tagen an. Für das Blut bestimmte er die Halbwertszeit mit 0,44 Tagen und 4,0 Tagen. Er beobachtete aber auch Halbwertszeiten von 6 - 8 Tagen über der Lunge.

Verschiedene chemische und biologische Faktoren dürften einen Einfluß auf die Halbwertszeit ausüben:

α. Die Albuminfraktionen liefern verschiedene Firmen, sie sind daher sicher nicht völlig identisch. Diesen Unterschieden kommt sicherlich ein Einfluß auf die Stabilität und die Eigenschaften der Albuminlösung zu. Dies wird von STEINFELD (37) bestätigt, aus dessen umfangreichen Untersuchungen hervorgeht, daß die Abbaurate verschieden aufbereiteter ^{131}J -Albuminlösungen unterschiedlich ist und daher die einzelnen Substanzen nicht ohne weiteres gleichzusetzen sind.

β. Die verschiedenen Arbeitsgruppen haben die Koagulation unterschiedlich durchgeführt, so daß auch hierdurch Abweichungen eintreten können.

γ. Die Halbwertszeit kann nicht als eine feste Größe bei der Lungenuntersuchung angesehen werden, denn nach DOST (6) folgt die Elimination eines Stoffes nicht einer e-Funktion, wenn mehr als ein Organ an der Elimination beteiligt ist.

Die Halbwertszeit dürfte eher ein Maß der Leberfunktion und des enzymatischen Abbaus mittels Endo- und Exopeptidasen sein, so daß große Schwankungsbreiten in den Ergebnissen auftreten müssen. Es sei daran erinnert, daß gerade ^{131}J Humanalbuminpartikel von geringerer Größe zur Bestimmung der RES-Funktion der Leber angewendet werden (4). Während der Abbauphase des Humanalbumins läßt sich eine maximale Aktivitätsanreicherung über der Leber nachweisen, woraus die zentrale Stellung der Leber im Abbau der Partikel zu ersehen ist.

Berücksichtigt man diese experimentellen Befunde, so wird verständlich, daß FURTH (12) Halbwertszeit-Unterschiede bei seinen Untersuchungen von 0,25 - 8 Tagen registriert hat.

δ. Auch das freie ^{131}Jod hat einen Einfluß auf die Halbwertszeit, da diese Menge schwankt und im Laufe der Aufbe-

wahrungsdauer größer wird. Die Bestimmung der Halbwertszeit des Albuminsatzes geschieht aber gerade durch die Messung der ^{131}J -Aktivität.

III. Verträglichkeit

Für die Verträglichkeit der Substanz spielt die Menge des injizierten Eiweiß eine sehr wichtige Rolle. Für lungenszintigraphische Untersuchungen werden beim Menschen 0,145 - 0,29 mg Albumin / kg Körpergewicht verabreicht.

Im Tierexperiment wurde die Verträglichkeit sowohl massiver Einzel- als auch wiederholter Gaben von ^{131}J -Eiweiß-Partikeln geprüft.

TAPLIN (39) erhielt dafür folgende Ergebnisse:
Dosen von 5 mg / kg können wiederholt, Dosen von 20 mg / kg können einmalig injiziert werden, ohne Reaktionen beim Tier zu verursachen. Injektionen hoher Dosen von Albumin erzeugen nach seinen Beobachtungen Antigen-Antikörperreaktionen. Nach Untersuchungen von WAGNER (42) werden 10 mg / kg komplikationslos toleriert.

DWORKIN (7) gibt bei Hunden sogar Mengen bis zu 2 g / Tier an und meint, da die Partikel so schnell im Körper abgebaut und die Eiweißsubstanz keine allergischen Reaktionen verursacht, kann die Untersuchung beliebig oft wiederholt werden.

Von besonderer Beachtung bei der Radionuklid-Untersuchung ist die Strahlenbelastung für die einzelnen Organe bzw. den ganzen Körper.

FURTH (12) errechnete bei einer Dosis von $300\mu\text{c } ^{131}\text{J}$ für die Lunge eine Strahlendosis von 1,9, für das Blut von 0,049 und für den Gesamtkörper von 0,008 rad.

WAGNER und Mitarbeiter (42) bestimmten bei ihren Versuchsanordnungen und bei einer verabreichten Dosis von $300\mu\text{c } ^{131}\text{J}$ 0,3 - 3 rad.

TAPLIN (38) errechnete für 150 - $300\mu\text{c } ^{131}\text{J}$ eine Strahlenbelastung der Lunge von 100 - 200 mr.

4.2. Diskussion des klinisch-diagnostischen Teils

Die Lungenszintigraphie ist eine einfache, den Patienten nicht belastende Methode zur Erfassung von Obstruktionen der terminalen Lungenstrombahn. Über das morphologische Bild hinaus gibt sie Aufschluß über den Funktionszustand der Lunge.

Die in der Tabelle Seite 30 - 36 zusammengestellten klinisch-diagnostischen Resultate zeigen, daß beim Bronchuscarcinom die Verteilung der inkorporierten Partikel in erheblichem Maße von der Norm abweicht. Die Ursache liegt bei einigen Fällen sicher in einer Minderung der Durchblutung, bedingt durch Tumor-Kompression des entsprechenden Astes der Arteria pulmonalis bzw. Tumoreinbruch in das Gefäß.

In der Mehrzahl der Fälle muß ein anderer Mechanismus für die Drosselung der Durchblutung vorliegen, da angiographisch die zentral gelegenen Abschnitte der Arteria pulmonalis keine Kaliberverminderung erkennen lassen. Die fehlende Fixation der Partikel in einem Lungenabschnitt gibt natürlich nur Auskunft über die Funktionstüchtigkeit der terminalen Strombahn.

Es bedarf hier der Diskussion verschiedener physiologischer und anatomischer Faktoren:

- I. 'Kollateral-Ventilation'
- II. Tumorausdehnung und Gefäßdestruktion, histologisch und angiographisch
- III. Eulersches Prinzip: Lokale Hypoxie-reflektorische Minderdurchblutung
- IV. Arterio-venöse Anastomosen
- V. Shunt-Blut

I. Beobachtungen über die Größenzunahme des Tumors und die dadurch bedingten pathologisch-anatomischen Veränderungen zeigen, daß je nach Tumorlokalisation sich langsam eine zunehmende Tumorstenose eines Bronchus ausbildet.

Dieser Vorgang führt im allgemeinen zu einer Überblähung der Lunge durch Ventilstenose, im weiteren Verlauf entsteht dann die Dystelektase bzw. Atelektase des zugehörigen Lungensegments, die als homogene Verschattung im Röntgenbild sichtbar wird.

Das Ereignis läßt sich nicht in allen Fällen röntgenologisch nachweisen, obwohl bronchoskopisch oder bronchographisch eine nachweisbare Tumorstenose existiert. Dieses Phänomen könnte durch die 'Kollateralventilation' erklärt werden, die besagt, daß eine zusätzliche Belüftung eines Lungensegments unter Umgehung seines Segmentbronchus möglich ist. Die in den Alveolen vorhandenen Gohnschen Poren ermöglichen den Luftaustausch zwischen den Segmenten und verhindern so das Entstehen einer Atelektase. Zusätzlich sind aber auch Entzündungsvorgänge und die Druckverhältnisse in den einzelnen Segmenten für das Entstehen einer Atelektase von Bedeutung (2).

II. Die von dem Tumor verursachte Parenchymdestruktion greift auch auf die Gefäße über und verursacht Gefäßver-

Änderungen und Ausfälle. Mit dem Nachweis dieser pathologisch-anatomischen Veränderungen ergibt sich die Frage, ob diese Gefäßveränderungen der Ausdehnung der Lungenveränderungen entsprechen oder darüber hinausreichen.

Die zur Klärung dieser Frage von LÖHR (24) durchgeführten vergleichenden pathologisch-anatomischen und lungenangiographischen Untersuchungen bestätigen, daß die Ausdehnung des Lungenprozesses der Ausdehnung der Veränderung im Angiogramm entspricht.

Im Abstand von 0,25 mm vom Rand des Herdes sind alle Gefäße über 150 μ Durchmesser offen, im Abstand von 0,5 mm die unter 150 μ Durchmesser.

Vom pathologisch-anatomischen Substrat sind die szintigraphischen Ergebnisse nicht allein zu erklären, da das Ausmaß der Durchblutungsstörungen die Parenchymdestruktion erheblich überschreitet.

III. Nach diesen morphologischen Erörterungen bedürfen die physiologischen Reflexmechanismen einer Betrachtung. In einem durch den Tumor destruierten Lungenbereich sind die aktiven Funktionen der Ventilation und Diffusion aufgehoben.

Nach experimentellen Untersuchungen von EULER (11) kommt es in den Lungenbezirken, die durch pathologische Prozesse hypoventiliert werden, zu einer regulatorischen Drosselung der arteriellen Durchblutung. Dieser funktionelle Effekt wird im wesentlichen ausgelöst im Bereich der Arteriolen, also im peripheren Gebiet der Lungenstrombahn. Die Arterienverzweigungen erscheinen im Angiogramm enggestellt, die Zirkulationsgeschwindigkeit herabgesetzt (5).

Wie bereits erwähnt, fielen WAGNER et al. (44) die erheblichen Zeichen pulmonaler Obstruktion im Szintigramm bei Patienten mit Bronchuscarcinom auf. Dies veranlaßte ihn, sich mit der Frage der Hypoxie als auflösenden Faktor zu befassen. Interessant sind die daraufhin an Hunden durchgeführten Versuche.

Mittels eines Katheters, an dessen Ende sich ein aufblasbarer Ballon befand, wurde ein Lappenbronchus verschlossen. Das anschließend angefertigte Szintigramm zeigte eine massive Aktivitätsminderung in diesem Gebiet, die bei nicht aufgeblasenem Ballon nicht nachweisbar war. Gleiche Untersuchungen beim Menschen liegen inzwischen von ERNST (10) vor.

Es geht letztlich bei all diesen Untersuchungen um das Problem des Zusammenspiels von Belüftung und Durchblutung der einzelnen Lungenabschnitte und somit um die Anpassung der Durchblutung an die Belüftung.

Diese Befunde könnten den Eindruck erwecken, daß eine Regulierung der Durchblutung über die Atemgase physiologisch ist. AVIADO (3) vermutet, daß von den arteriellen Chemo-rezeptoren entsprechende Reflexe ausgelöst werden.

Man kann also zunächst zwei Ursachen für die Verteilungsstörung beim Bronchuscarcinom annehmen:

- α. Die Gefäßkompression bzw. der Tumoreinbruch in das Gefäß. Dafür liefern Angiographie oder Autopsie die Beweise.
- β. Die Drosselung der Durchblutung bei Hypoventilation, wofür die experimentelle Bronchusblockade den Beweis liefert.

Außer diesen beiden erwiesenen Ursachen wäre noch zu diskutieren, ob unter dem Einfluß des Tumors auf reflektorischem Wege Kurzschlußmechanismen geöffnet werden, die einen Durchmesser von mehr als 20μ haben und die fehlende Fixation der Partikel erklären.

IV. Die Frage nach der Existenz solcher arterio-venösen Anastomosen ist seit langem Gegenstand heftigster Diskussionen. H. v. HAYEK (18) und GIESE (16) verdanken wir interessante Darstellungen zu diesem Problem.

Bereits 1940 berichtete H. v. HAYEK (18) erstmalig über das Vorkommen von arterio-venösen Anastomosen in der Lunge. Sie stehen nach seinen Untersuchungen in enger Beziehung zu den arteriellen Anastomosen und werden über Sperrarterien gebildet. Ein weiterer arterio-venöser Kurzschlußweg führt über Riesenskapillaren der Pleura.

H. v. HAYEK (18) beschreibt die Funktion der arterio-venösen Anastomosen folgendermaßen:

'Die Funktion der arterio-venösen Anastomosen dürfte darin bestehen, daß eine gewisse Menge sauerstoffhaltigen Blutes aus den Sperrarterien direkt in die Lungenvenen überströmt und so deren Kontraktion hemmt. Denn nach EULER erweitert Sauerstoff die Pulmonalvenen. Eine Kontraktion würde zur Blutstauung in den Kapillaren führen und so die Gefahr der Ödembildung heraufbeschwören.'

Sie dürften also die Aufgabe haben, bei Bildung von Reserve-atelektasen in ruhiger Atmung die Ödembildung zu vermeiden.

Von GIESE (16) stammen ebenfalls angiographische Untersuchungen über die Verhältnisse in den Endstrombahnen der Lunge.

Nach seinen Beobachtungen glaubt GIESE (16), zwei Kapillarnetze unterscheiden zu dürfen. Bei Kontrastmittelinjektion

in die Lobulusarterien, die Endarterien darstellen, erfolgt der venöse Rückfluß ohne vorangegangene Parenchymfüllung von der Arterie direkt in die Vene. Damit gelang ihm die Darstellung eines Blutkreislaufes, der an den Alveolarkapillaren vorbeiläuft, ohne daß arterio-venöse Anastomosen benutzt werden. H. v. HAYEK dagegen behauptet, eine direkte Verbindung zwischen Prae- und Postkapillare gäbe es nicht.

GIESE teilt das Endstromgebiet der Lunge in Netzkapillaren der Größenordnung 6 - 11 μ Durchmesser und Stromkapillaren der Größenordnung 20 - 40 μ ein. Wobei die Stromkapillaren als grobmaschiges Netz unter physiologischen Bedingungen ständig durchströmt werden, während die Netzkapillaren - in Anlehnung an Krogh Arbeitskapillaren genannt - nur fakultativ durchströmt werden.

Bei Tumordestruktionen des Parenchyms läßt sich kein Alveolar-Kapillarschleier mehr darstellen, da das Netzkapillarsystem weitgehend obliteriert und durch Binde- und Tumorgewebe ersetzt wird, während Teile des Stromkapillarsystems noch durchflossen werden (24).

Das System der Netzkapillaren ist vielfach an das Stromkapillarnetz angeschlossen. Die wechselnde Durchblutung wird durch Sphinkteren an den Arteriolen und Venolen am Abgang der Netzkapillaren geregelt. Diese Vorstellungen

stimmen mit der Auffassung von H. v. HAYEK über die 'Sperrarterien' überein.

Die von PRINZMETAL (30) durchgeführten Versuche untermauern die Existenz der von GIESE und H. v. HAYEK beschriebenen Kurzschlußmechanismen.

Er injizierte korpuskuläre Elemente, z.B. Glaskugeln von 100 - 250 μ Durchmesser, also größer als der Durchmesser der Lungenkapillaren, in den arteriellen Schenkeln der Lungenstrombahn. Da diese Elemente auf der venösen Seite der Lungenstrombahn und in der Leber wieder erschienen, müssen sie Kurzschlüsse passiert haben.

V. Fließt eine große Blutmenge durch einen stark unterbelüfteten Lungenabschnitt, so wird dieses Blut unvollständig arterialisiert und fließt als Shuntblut dem großen Kreislauf zu.

Der O_2 -Gehalt des arteriellen Blutes verringert sich durch zusätzliches Kurzschlußblut bei Umgehung der Lungenkapillaren über arterio-venöse Anastomosen. Dadurch werden die bei Patienten mit Bronchuscarcinomen häufig beobachteten Symptome Dyspnoe und Trommelschlegelfinger verständlich.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden methodische Grundlagen überarbeitet und ein erster Überblick über Wert und Bedeutung der Lungenszintigraphie für die Diagnostik des Bronchuscarcinoms gegeben.

Hierzu wurden ^{131}J Humanalbumin-Makroaggregate definierter Größenordnung - ca. $50\ \mu$ Durchmesser - durch Hitzenaturierung hergestellt und zunächst im Tierversuch auf Verträglichkeit geprüft und die Organverteilung bestimmt. Ziel dieser Vorarbeiten war es, eine reproduzierbare Methode zur Herstellung steriler Suspensionen zu finden, die nach intravenöser Injektion regelmäßig eine ausreichende Anreicherung der Radioaktivität in der Lunge ergeben.

Zur szintigraphischen Darstellung der Lunge des Menschen sind ca. $150 - 200\ \mu\text{C}$ ^{131}J Humanalbumin-Makroaggregate nötig. Sofort nach intravenöser Injektion der radioaktiven Substanz kann das Szintigramm geschrieben werden.

Bei normalen Durchblutungsverhältnissen im kleinen Kreislauf erfolgt entsprechend der seitengleichen Durchblutung eine nahezu homogene Verteilung der Aktivität über beide Lungenseiten.

30 Fälle mit Bronchuscarcinomen zeigten bis auf drei

Ausnahmen eine auffällige Verminderung der Partikel-fixation im betroffenen Lungenabschnitt, die eine Veränderung der Durchblutung im funktionellen Pulmonalis-kreislauf beweist.

- I. Nur in einigen Fällen sind diese Befunde durch eine mechanische Tumorkompression des entsprechenden Astes der Arteria pulmonalis bedingt.

Da das Ausmaß der Durchblutungsstörungen die tumorbedingte Parenchymdestruktion erheblich überschreitet, sind sicherlich die dadurch verursachten lokalen Störungen des Gasaustausches von entscheidender pathophysiologischer Bedeutung.

- II. Sie bewirken wahrscheinlich auf reflektorischem Wege eine Einschränkung der Durchblutung, die ebenfalls die verminderte Fixation der Makroaggregate erklärt.

Es ist anzunehmen, daß diese Drosselung der Durchblutung bei Patienten mit Bronchuscarcinom über Chemorezeptoren reguliert wird.

- III. In welchem Maße auch die Funktionen der a.-v.-Anastomosen über diese Chemorezeptoren gesteuert werden und für die beobachteten Fixationsdefekte verantwortlich sind, kann nicht bewiesen werden.

Für die Mehrzahl der Fälle ist die durch den Tumor ausgelöste Ventilationsstörung als Ursache der Durchblutungsstörung anzunehmen. Die Änderung der Durchblutung ist mit der beschriebenen Methodik frühzeitig nachweisbar, sogar noch bevor röntgenologische Tumorzeichen auftreten.

Nach diesen ersten Ergebnissen kommt daher der Lungenszintigraphie eine Bedeutung für die Frühdiagnose des Bronchuscarcinoms zu.

6. Literaturverzeichnis

1. ALTENBRUNN, H.-J. u. STÖBER, D.

Untersuchungen zur ^{131}J -Markierung von Stärkekörnern
und ihre Anwendbarkeit zur Darstellung der Lungen-
durchblutung.

Fortschr. Röntgenstr. 98:757 (1963)

2. ANACKER, H.

Lungenkrebs und Bronchographie.

Fortschr. Röntgenstr. Ergb. 75 (1955)

3. AVIADO, D.M., LING, J.S.L., QUINBY, C.W. and SCHMIDT, C.F.

Additional role of reflex pulmonary vasoconstriction
during anoxia.

Federat. Proc. 13:4 (1954)

4. BIOZZI, G., BENACERRAF, B., HALPERN, B.N., STIFFEL, C.
and HILLEMAND, B.

Exploration of the phagocytic function of the RES with
heat denatured Human Serum Albumin labeled with ^{131}J
and application to the measurement of liver blood flow,
in normal man and some pathologic conditions.

J. Lab. Clin. Med. 51:230 (1958)

5. BOLT, W., FORSSMANN, W. u. RINK, H.
Selektive Lungenangiographie in der präoperativen
Diagnostik und in der inneren Klinik.
Thieme Verlag Stuttgart (1957)
6. DOST, F.H.
'Der Blutspiegel'.
Thieme Verlag Leipzig (1953)
7. DWORKIN, H.J., HAMILTON, C., SIMECK, C.M. and
BEIERWALTES, W.H.
Lung scanning with colloidal RISA.
J. Nucl. Med. 5:48 (1964)
8. ERNST, H., IGLAUER, E., KRONSCHWITZ, H. u. SPODE, E.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Therapie
von Lungentumoren mit Hilfe radioaktiver Goldkohle-
Suspensionen.
Strahlentherapie 107:383 (1958)
9. ERNST, H. u. RACH, K.
Colorszintigraphie - Kontraststeigernde Farbregistrierung
bei der Verteilungsuntersuchung von Radionukliden.
Medizinalmarkt 13:430 (1965)
10. ERNST, H. u. KRÖGER, J.
Grundlagen und klinische Bedeutung der Lungenszintigraphie
Sonderband Nuclear-Medizin IV. Jahrgang (1966)
Schattauer-Verlag, Stuttgart

11. EULER, v. U.S.

Physiologie des Lungenkreislaufes.

Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschung 17:8 (1951)

12. FURTH, E.D., OKINAKA, A.J., FOCHT, E.F. and BECKER, D.V.

The distribution, metabolic fate and radiation dosimetry of ^{131}I labeled makroaggregated Albumin.

J. Nucl. Med. 6:506 (1965)

13. GIBEL, W., MATTHES, Th., ERNST, H. u. SPODE, E.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Diagnostik von Gefäßverschlüssen der Arteria pulmonalis durch ^{198}Au -Kohle-Suspension.

Fortschr. Röntgenstr. 96:350 (1962)

14. GIBEL, W., MATTHES, Th. u. SPODE, E.

Weitere Untersuchungen über die Anwendbarkeit einer ^{198}Au -Kohle-Suspension zur Diagnostik pulmonaler Zirkulationsstörungen.

Fortschr. Röntgenstr. 97:186 (1962)

15. GIBEL, W., MATTHES, Th. u. SPODE, E.

Der Radiogoldkohletest, eine Methode zur Diagnostik pulmonaler Zirkulationsstörungen sowie neoplastischer Lungenerkrankungen.

Dtsch. Gesundh.-Wes. 18:433 (1963)

16. GIESE, W.

Über die Endstrombahn der Lunge.

Bad Oeynhausener Gespräche I (1956), Lungen und
kleiner Kreislauf S. 45 - 53.

Springer Verlag (1957)

17. HALPERN, B.N., BIOZZI, G.B., BENACERRAF, B., STIFFEL, C.
and HILLEMAND, B.

Cinétique de la phagocytose d'une sérum albumine
humaine spécialement traitée et radiomarquée et son
application à l'étude de la circulation hépatique
chez l'homme.

Compt. rend. Soc. de biol. 150:1307 (1956)

18. HAYEK, v. H.

Die menschliche Lunge.

Springer Verlag (1953)

19. HAYEK, v. H.

Anatomische Grundlagen der Lungenfunktion.

Bad Oeynhausener Gespräche I, 4 - 11 (1956), Lungen
und kleiner Kreislauf

Springer Verlag (1957)

20. HAYNIE, T.P.

Visualization of pulmonary infarcts and tumors by
Photoscanning.

J. Lab. Clin. Med. 60:881 (1962)

21. HAYNIE, T.P., CALHOON, J.H., NASJLETI, C.E., NOFAL, M.M.
and BEIERWALTES, W.H.
Visualization of pulmonary artery occlusion by
Photoscanning.
J. Amer. Med. Ass. 185:306 (1963)
22. HURST, B., HATCH, J., MAXFIELD, W.S. and OCHSNER, J.L.
Radioisotope Lung Scanning in Bronchiogenic Carcinoma.
J. thorac. cardiovasc. Surg. 50:634 (1965)
23. IIO, M. and WAGNER, H.N.
Studies of the phagocytic capacity of the RES in man
and dog.
J. Clin. Invest. 42:417 (1963)
24. LÖHR, H.H., GRILL, W., SCHOLTZE, H. u. SCHÖLMERICH, P.
Die Tuberkulose und ihre Grenzgebiete in Einzeldar-
stellungen.
Band 14: Beiträge zur Angiographie chirurgischer
Lungenerkrankungen
Springer Verlag (1964)
25. LOPEZ-MAJANO, V., CHERNICK, V., WAGNER, H.N. and DUTTON, R.E.
Comparison of Radioisotope scanning and Differential
Oxygen Uptake of the Lungs.
Radiology 83:697 (1964)

26. MÜLLER, J.H. et ROSSIER, P.H.
De l'emploi d'isotopes radioactifs artificiels, dans
le but d'exercer un effet radio-biologique localisé.
Experientia Basel 3:75 (1947)
27. OESER, H., ERNST, H. u. RACH, K.
Farbszintigraphie.
Fortschr. Röntgenstr. 101:640 (1964)
28. PO, M.Ya., GUZMAN, T., LOKEN, M.K. and PERRY, J.F.
Isotope Localization with tagged microspheres.
Surgery 49:644 (1961)
29. POCHIN, E.E., COOK, G.B., CUNNINGHAM, R.M., HOLLMAN, A.,
HUDSWELL, F. and PAYNE, B.R.
Localization of Colloidal Radiogold in the Lungs.
Radioisotope Conf. I, 30 (1954)
30. PRINZMETAL, M., ORNITZ, E.M., SIMKIN, B. and BERGMAN, H.C.
Arterio-Venous Anastomoses in Liver, Spleen and Lungs.
Amer. J. Physiol. 152:48 (1948)
31. QUINN, J.L., WHITHLY, J.E., HUDSPETH, A.S. and PRICHARD, R.W.
Early Clinical Applications of Lung Scintiscanning.
Radiology 82:315 (1964)

32. QUINN, J.L. and WHITHLY, J.E.

Lung Scintiscanning.

Radiology 83:937 (1964)

33. QUINN, J.L., WHITHLY, J.E., HUDSPETH, A.S. and

WATTS, F.C.

An Approach to the Scanning of Pulmonary Infarcts.

J. Nucl. Med. 5:1 (1964)

34. SABISTON, D.C. and WAGNER, H.N.

The Diagnosis of Pulmonary Embolism by Radioisotope scanning.

Ann. Surg. 160:575 (1964)

35. SCHOBBER, R.

Selektive Bronchialisarteriographie.

Fortschr. Röntgenstr. 101:337 (1964)

36. SODEE, D.B.

Advances in Medical Scanning.

Nuclearics 22:47 (1964)

37. STEINFELD, J.L., GREENE, F.E., TABERN, D.L.,

PATON, R.R. and FLICK, A.L.

Degradation of iodinated Human Serum Albumin prepared by various Procedures.

J. Lab. Clin. Med. 51:756 (1958)

38. TAPLIN, G.V., JOHNSON, D.E., DORE, E.K. and KAPLAN, H.S.
Lung Photoscans with Macroaggregates of Human Serum
Radioalbumin.
Health Phys. 10:1219 (1964)
39. TAPLIN, G.V., JOHNSON, D.E., DORE, E.K. and KAPLAN, H.S.
Suspensions of Radioalbumin-Aggregates for Photo-
scanning the Liver, Spleen, Lung and other Organs.
J. Nucl. Med. 5:259 (1964)
40. TAPLIN, G.V. and PO, N.D.
A Dual-scanning Technic for Evaluation of pulmonary
function.
Radiology 85:365 (1965)
41. WAGNER, H.N., SABISTON, D.C., IIO, M., McAFEE, J.G.,
MAYER, J.K. and LANGAN, J.K.
Regional Pulmonary Blood Flow in man by Radioisotope
Scanning.
J. Amer. Med. Ass. 187:601 (1964)
42. WAGNER, H.N., SABISTON, D.C., McAFEE, J.G., TOW, D.
and STERN, H.S.
Diagnosis of massive pulmonary Embolism in man by
Radioisotope scanning.
New Engl. J. Med. 271:377 (1964)

43. WAGNER, H.N., McAFEE, J.G. and MOZLEY, J.M.

Medical Radioisotope Scanning.

J. Amer. Med. Ass. 174:162 (1964)

44. WAGNER, H.N.

Radioisotope Scanning of Lungs in early Diagnosis
of Bronchogenic Carcinoma.

Lancet 1:344,7381 (1965)

45. WHITHLY, J.E., QUINN, J.L., HUDSPETH, A.S. and
PRICHARD, R.W.

The Scintiscanning of experimentally produced
pulmonary Infarcts.

Radiology 81:884 (1963)

Herrn Privatdozenten Dr. H. E r n s t danke ich für
die Überlassung des Themas.

Herr Professor Dr. H. O e s e r hat die Arbeit
unterstützt und mir wertvolle Ratschläge gegeben.
Hierfür möchte ich mich an dieser Stelle ebenfalls
bedanken.

Ermöglicht wurden die experimentellen Untersuchungen
durch die Unterstützung der Fa. SCHERING, ganz besonders
bin ich hier Herrn Dr. P.-E. S c h u l z e zu Dank
verpflichtet.

Am 14. Juli 1938 wurde ich als einziges Kind des Zahnarztes Herbert Bräuer und seiner Ehefrau Hilda Bräuer, geb. Ahnert, geboren.

Nach Abschluß der Volksschule wechselte ich 1952 zur Ernst-Schneller-Oberschule in Burgstädt über, wo ich 1956 meine Reifeprüfung ablegte.

Meine folgende Bewerbung an der Medizinischen Fakultät der Humboldtuniversität in Berlin wurde abgelehnt. Aus diesem Grunde verließ ich meine Heimat und nahm in Berlin bis Juli 1957 an einem einjährigen Sonderlehrgang teil, der mit einer Ergänzungsprüfung zum Abitur abschloß.

Im Wintersemester 1957/58 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität immatrikuliert. 1961 studierte ich ein Semester an der Universität Wien und legte am 26. März 1964 die ärztliche Prüfung an der Freien Universität ab.

Die Bestallung als Arzt wurde mir am 15. Juli 1966 erteilt. Bis August 1967 arbeitete ich als Assistenzärztin auf der Internen Abteilung des St. Gertraudenkrankenhauses unter Leitung von Dr. H. Epping.

Seit 1. Oktober 1967 bin ich im Labor der Städtischen Klinik Havelhöhe tätig.

